

精准医学在小儿外科的应用专题 · 论著 ·

# 甲硫氨酸合酶还原酶基因 A66G 多态性与神经管缺陷关系的 Meta 分析

张瑞苹<sup>1</sup> 方玉莲<sup>2</sup> Nirja Lakhey<sup>1</sup> Mohamed Nasar Chemban<sup>1</sup> 吴波<sup>1</sup> 蔡春泉<sup>3</sup>

**【摘要】 目的** 利用 Meta 分析探讨母亲及子代甲硫氨酸合酶还原酶 (MTRR) 基因 A66G 多态性与神经管缺陷 (NTDs) 发生的相关性。 **方法** 检索万方数据库、中国知网、中国生物医学文献数据库、中文科技期刊数据库、PubMed 和 Web of Science 等中英文数据库,检索时间均为自建库至 2015 年 11 月。按照纳入标准选取有关母亲和(或)子代 MTRR 基因 A66G 多态性与 NTDs 发生相关的病例对照研究的学术期刊文献及其参考文献,提取相关数据并应用 RevMan 5.0 和 STATA12.0 软件进行 Meta 分析。 **结果** ①有关母亲 MTRR 基因 A66G 多态性与 NTDs 发生相关的文献 11 篇,包括病例组 1 284 例,对照组 2 182 例。Meta 分析结果显示,在共显性 (GG 基因型 vs AA 基因型) 及等位基因遗传模型下合并  $OR(95\% CI)$  分别为 1.55 (1.06 ~ 2.27)、1.22 (1.01 ~ 1.47),故母亲 GG 基因型相对 AA 基因型、G 等位基因相对 A 等位基因对于子代 NTDs 的发生有统计学意义。②有关子代 MTRR 基因 A66G 多态性与 NTDs 发生相关的文献 11 篇,包括病例组 1 567 例,对照组 2 621 例。Meta 分析结果显示,在共显性 (AG 基因型 vs AA 基因型) 遗传模型下合并  $OR(95\% CI)$  为 1.47 (1.05 ~ 2.05),故子代 AG 基因型相对 AA 基因型对于 NTDs 的发生有统计学意义。 **结论** 母亲和子代 MTRR 基因 A66G 多态性均为 NTDs 发生的危险因素。

**【关键词】** 神经管缺损; 甲硫氨酸合酶还原酶 (MTRR); 基因多态性; Meta 分析

**Association of gene polymorphism of methionine synthase reductase A66G with neural tube defects: a meta-analysis.** Zhang Ruiping<sup>1</sup>, Fang Yulian<sup>2</sup>, Nirja Lakhey<sup>1</sup>, Mohamed Nasar, Chemban<sup>1</sup>, Wu Bo<sup>1</sup>, Cai Chunquan<sup>3</sup> 1. Graduate School, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Institute of Pediatrics, Tianjin Children's Hospital, Tianjin 300074, China; 3. Department of Neurosurgery, Tianjin Children's Hospital, Tianjin 300074, China. Corresponding author: Cai Chunquan, Email: tjpsn@126.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate the associations between gene polymorphism of maternal and offsprings' methionine synthase reductase (MTRR) A66G and neural tube defects (NTDs). **Methods** Based on inclusion criteria and retrieval strategy, the relevant literatures were identified by searches for case – control studies on the correlations between gene polymorphism of maternal and (or) offsprings' MTRR A66G with NTDs in the following databases of Wangfang, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), China Biology Medical Literature Database (CBM), Database of Chinese Scientific and Technical Periodicals (VIP), PubMed and Web of Science from initial setup to November 2015. And the data were quantitatively analyzed by Rev Man 5.0 and STATA 12.0 software. **Results** Among 16 eligible studies, 11 studies (1 284 cases and 2 182 controls) were on maternal MTRR A66G polymorphism and 11 studies (1 567 cases and 2 621 controls) about offsprings' MTRR A66G polymorphism. Combined  $OR(95\% CI)$  on maternal MTRR A66G co – dominant model (GG vs AA) and allele (G vs A) were 1.55 (1.06 ~ 2.27) and 1.22 (1.01 ~ 1.47) respectively and those on offsprings' co-dominant model (AG vs AA) were 1.47 (1.05 ~ 2.05). The results were significantly different.

doi:10.3969/j.issn.1671-6353.2017.04.009  
基金项目:1. 天津市应用基础与前沿技术研究计划 (14JCYB JC25000); 2. 天津市卫计委重点项目 (2015KR12); 3. 天津市卫生行业重点攻关项目 (16KG166)  
作者单位:1. 天津医科大学研究生院 (天津市, 300070); 2. 天津市儿童医院儿科研究所 (天津市, 300074); 3. 天津市儿童医院神经外科 (天津市, 300074)  
通信作者:蔡春泉, Email: tjpsn@126.com

**Conclusion** Both maternal and offsprings' MTRR gene A66G polymorphism are risk factors of NTDs.

**【Key words】** Neural Tube Defects; Methionine Synthase Reductase; Gene Polymorphism; Meta-Analy-

sis

神经管缺陷(neural tube defects, NTDs)是胚胎发育早期神经管闭合不完全而导致的一组先天性发育缺陷,主要包括脊柱裂、脑或脑脊膜膨出、无脑畸形等。其发病率为 0.1% ~ 0.2%, 病因涉及遗传、环境等多种因素,但具体病因尚未明确<sup>[1-3]</sup>。血浆同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是一种有潜在毒性的代谢产物,当孕妇体内 Hcy 蓄积较多时可增加其子代 NTDs 的发生危险。甲硫氨酸合酶还原酶(methionine synthase reductase, MTRR)作为甲硫氨酸合酶的辅助因子,是同型半胱氨酸代谢通路中的关键酶。该酶活性降低可使 Hcy 复甲基化过程受阻从而导致机体内 Hcy 浓度升高。若 MTRR 基因 66 位点发生 A→G 突变可导致编码 MTRR 酶的异亮氨酸被甲硫氨酸所取代,影响酶的活性,进而引起血浆 Hcy 水平增高,增加 NTDs 发生危险<sup>[4]</sup>。有关 MTRR 基因 A66G 多态性与 NTDs 相关的研究较多,但结论不尽相同。为此,利用 Meta 分析,对已有研究进行综合定量分析母亲及子代 MTRR 基因 A66G 多态性与 NTDs 发生的相关性。

## 材料与方法

### 一、检索策略

以神经管缺陷或神经管畸形或神经管缺损、甲硫氨酸合酶还原酶、基因多态性为检索词,检索万方数据库、中国知网、中国生物医学文献数据库、中文科技期刊数据库中自建库至 2015 年 11 月期间发表的有关母亲和子代 MTRR 基因 A66G 多态性与 NTDs 发生相关的中文学术期刊文献及其参考文献,并通过 PubMed 和 Web of Science(检索词为“neural tube defects or NTDs or NTD” and “methionine synthase reductase or MTRR” and “gene polymorphism”)检索相关英文文献。

### 二、纳入标准和排除标准

纳入标准:①研究对象:育有 NTDs 的母亲及其子代;②国内外公开发表的有关 MTRR 基因 A66G 多态性与 NTDs 发生的病例对照研究;③研究中提供了各基因型频率或直接给出 OR 值及 95% CI;④当多篇文献资料相同或重叠时,纳入最新发表或样本量大的研究;⑤只纳入中文和英文文献。

排除标准:①非中英文文献;②数据不完整或无法计算出 OR 值和 95% CI;③复杂畸形的研究;④非病例对照研究;

### 三、资料提取

由两名研究者分别阅读文献,提取数据,如遇见不同意见经讨论解决。提取资料的内容包括第一作者、国家、出版年、种族、哈代温伯格定律 P 值、病例组和对照组例数及等位基因、基因型分布。

### 四、统计学处理

母亲和子代 MTRR 基因 A66G 多态性与 NTDs 发生间的相关性采用 OR 及 95% CI 进行描述。运用 Q 检验和  $I^2$  统计量检验来评估研究间有无异质性。以  $P < 0.1$  或  $I^2 \geq 50\%$  为研究间存在异质性,采用随机效应模型,否则采用固定效应模型,研究结果用森林图表述。运用敏感性分析来评估去除对照组中不符合遗传平衡的研究后结果的稳定性。采用 Egger's 和 Begg's 法检验评估发表偏倚。以上数据统计使用 Rev Man 5.0 和 STATA12.0 软件完成。哈代温伯格定律(Hardy - Weinberg Equilibrium, HWE)检验样本是否来自同一孟德尔群体。若  $P \leq 0.05$ ,则表示研究样本不符合 HWE 遗传平衡验,研究样本不是来自同一孟德尔群体,反之,则是来自同一孟德尔群体。

## 结果

### 一、纳入文献结果

初次检出相关文献 107 篇,经过筛选最终得到 16 篇相关文献,文献筛选流程图见图 1,其中有关母亲 MTRR 基因 A66G 多态性与 NTDs 发生相关的研究 11 篇,中文 2 篇,英文 9 篇,包括病例组 1 284 例,对照组 2 182 例;有关子代 MTRR 基因 A66G 多态性与 NTDs 发生相关的研究 11 篇,中文 2 篇,英文 9 篇,包括病例组 1 567 例,对照组 2 621 例,见表 1。

### 二、Meta 分析结果

(一)母亲不同 MTRR 基因型与子代 NTDs 发生的关联

1. 基因型 GG 与 NTDs 的关联性:异质性检验结果显示各研究间存在异质性( $P = 0.04$ ,  $I^2 = 50\%$ ),采用随机效应模型。以 GG 基因型为暴露因

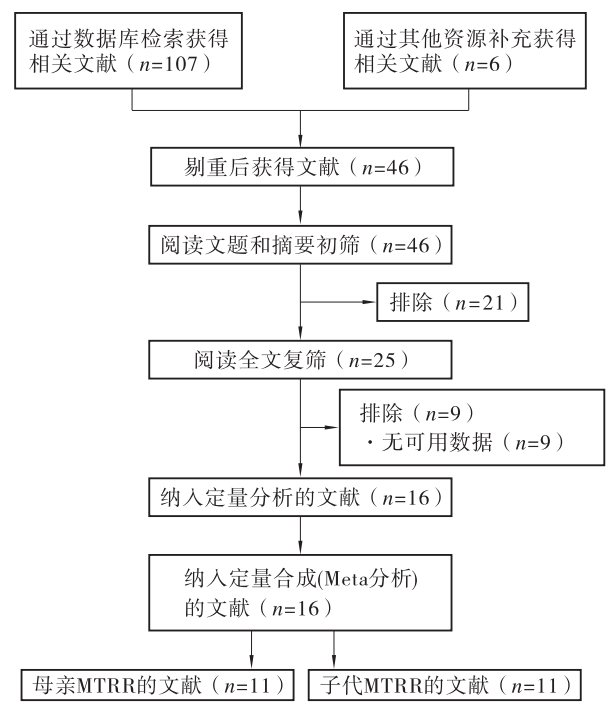


图 1 文献筛选流程及结果

Fig. 1 Flows and outcomes of screening related articles

素,AA 为非暴露因素,合并  $OR = 1.55$ ,95%  $CI$  为  $1.06 \sim 2.27$ ,见图 2。母亲 GG 基因型相对 AA 基因型对于子代 NTDs 的发生有统计学意义。

2. 基因型 AG 与 NTDs 的关联性:异质性检验结果显示各研究间存在异质性 ( $P = 0.03$ ,  $I^2 = 51\%$ ),采用随机效应模型。以 AG 基因型为暴露因素,AA 为非暴露因素,合并  $OR = 1.34$ ,95%  $CI$  为  $0.98 \sim 1.85$ ,见图 3。未发现母亲 AG 基因型相对 AA 基因型对于子代 NTDs 的发生有统计学意义。

3. 等位基因 G 与 NTDs 的关联性:异质性检验结果显示各研究间存在异质性 ( $P = 0.003$ ,  $I^2 = 63\%$ ),采用随机效应模型。以等位基因 G 为暴露因素,A 为非暴露因素,合并  $OR = 1.22$ ,95%  $CI$  为  $1.01 \sim 1.47$ ,见图 4。母亲 G 等位基因相对 A 等位基因对于子代 NTDs 的发生有统计学意义。

(二)子代不同 MTRR 基因型与 NTDs 发生的关联

1. 基因型 GG 与 NTDs 的关联性:异质性检验结果显示各研究间存在异质性 ( $P < 0.001$ ,  $I^2 =$

表 1 纳入文献特征  
Table 1 Characteristics of studies included for meta-analysis

第一作者	出版年	国家	种族	组别	样本数 (例)	基因型分布(例)			等位基因分布(例)		HWE (P)
						AA	AG	GG	A	G	
母亲 MTRR 基因 A66G 多态性研究											
Wilson <sup>[4]</sup>	1999	加拿大	高加索	病例组	58	10	27	21	47	69	0.917
				对照组	89	22	44	23	88	90	
Pietrzyk <sup>[5]</sup>	2003	波兰	高加索	病例组	106	40	54	12	134	78	0.446
				对照组	100	66	29	5	161	39	
Relton a <sup>[6]</sup>	2004	英国	高加索	病例组	89	12	42	3	66	112	0.704
				对照组	176	20	82	74	122	230	
Relton b <sup>[7]</sup>	2004	英国	高加索	病例组	203	28	107	68	163	243	0.072
				对照组	532	58	263	211	379	685	
Gos <sup>[8]</sup>	2004	波兰	高加索	病例组	34	1	28	5	30	38	0.0002 *
				对照组	262	33	158	71	224	300	
O'Leary <sup>[9]</sup>	2005	爱尔兰	高加索	病例组	447	149	215	83	513	381	0.626
				对照组	476	178	222	76	578	374	
Vander Linden <sup>[10]</sup>	2006	荷兰	高加索	病例组	116	18	45	53	81	151	0.620
				对照组	264	53	135	76	241	287	
Candito <sup>[11]</sup>	2008	法国	高加索	病例组	77	16	39	22	71	38	0.195
				对照组	61	22	25	14	69	53	
Naushad <sup>[12]</sup>	2010	印度	亚洲	病例组	50	0	33	17	33	67	0.000 *
				对照组	80	0	52	28	52	108	
郑梅玲 <sup>[13]</sup>	2007	中国	亚洲	病例组	63	2	48	13	52	74	0.000 2 *
				对照组	60	6	44	10	56	64	
李鹰 <sup>[14]</sup>	2012	中国	亚洲	病例组	41	20	15	6	55	27	0.612
				对照组	82	43	34	5	120	44	

续表 1 纳入文献特征

Table 1 Characteristics of studies included for meta-analysis

第一作者	出版年	国家	种族	组别	样本数 (例)	基因型分布(例)			等位基因分布(例)		HWE (P)
						AA	AG	GG	A	G	
患儿 MTRR 基因 A66G 多态性研究											
Wilson <sup>[4]</sup>	1999	加拿大	高加索	病例组	56	9	28	19	46	66	0.373
				对照组	97	24	44	29	92	102	
Zhu <sup>[15]</sup>	2003	美国	高加索	病例组	43	15	23	5	53	33	0.079
				对照组	124	72	40	12	184	64	
Pietrzyk <sup>[5]</sup>	2003	波兰	高加索	病例组	104	44	49	11	137	71	0.446
				]对照组	100	66	29	5	161	39	
Relton b <sup>[7]</sup>	2004	英国	高加索	病例组	201	23	125	53	171	231	0.002 *
				对照组	601	28	265	308	321	881	
Gos <sup>[8]</sup>	2004	波兰	高加索	病例组	20	2	16	2	20	20	0.000 2 *
				对照组	262	33	158	71	224	300	
O'Leary <sup>[9]</sup>	2005	爱尔兰	高加索	病例组	470	149	240	81	538	402	0.626
				对照组	476	178	222	76	578	374	
Vander Linden <sup>[10]</sup>	2006	荷兰	高加索	病例组	99	20	51	28	91	107	0.763
				对照组	213	33	99	81	165	261	
Doudey <sup>[16]</sup>	2009	英国	高加索	病例组	263	64	116	83	244	282	0.300
				对照组	184	41	99	44	181	187	
Wang <sup>[17]</sup>	2015	中国	亚洲	病例组	165	45	91	29	181	149	0.340
				对照组	280	105	139	36	349	211	
周媛 <sup>[18]</sup>	2008	中国	亚洲	病例组	64	10	45	9	65	63	0.802
				对照组	104	50	45	9	145	63	
任英美 <sup>[19]</sup>	2011	中国	亚洲	病例组	82	22	36	24	80	84	0.272
				对照组	180	79	79	22	237	123	

注: \*  $P \leq 0.05$ ,表示对照组样本不来自同一孟德尔群体

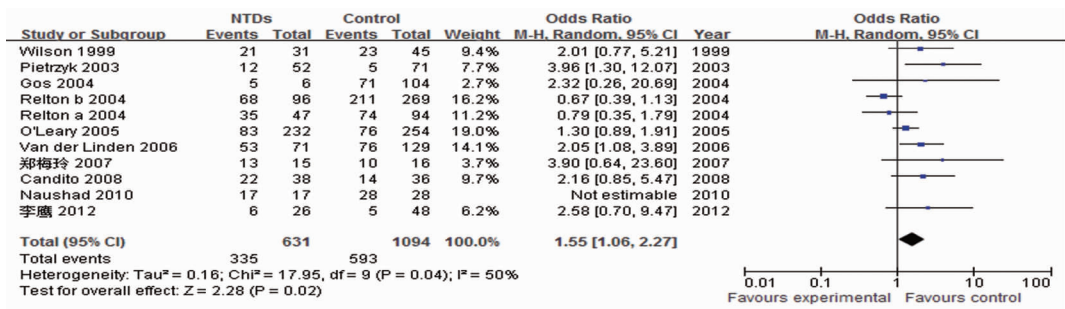


图 2 母亲 MTRR A66G 基因多态性与子代 NTDs 关系的共显性模型的森林图 (GG vs AA)

Fig. 2 Forest plot for correlation between maternal MTRR A66G polymorphism and NTDs from co-dominant model (GG vs AA)

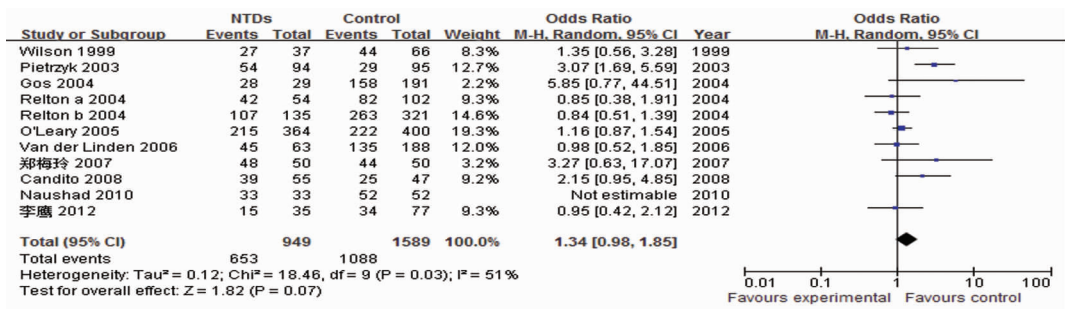


图 3 母亲 MTRR A66G 基因多态性与子代 NTDs 关系的共显性模型的森林图 (AG vs AA)

Fig. 3 Forest plot for correlation of maternal MTRR A66G polymorphism and NTDs from co-dominant model (AG vs AA)

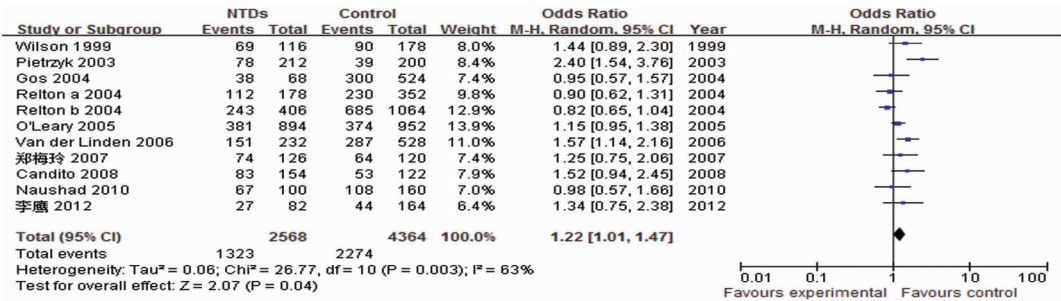


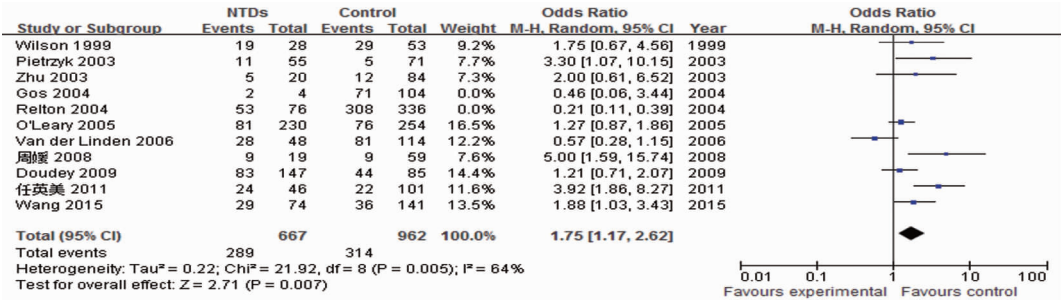
图 4 母亲 MTRR A66G 基因多态性与子代 NTDs 关系的等位基因的森林图 (G vs A)

**Fig. 4** Forest plot for correlation between maternal *MTRR* A66G polymorphism and NTDs from allele (G vs A)

83%), 采用随机效应模型。以 GG 基因型为暴露因素, AA 为非暴露因素, 合并  $OR = 1.37$ , 95%  $CI$  为  $0.80 \sim 2.37$ 。未发现人群 GG 基因型相对 AA 基因型对于 NTDs 的发生有统计学意义。剔除不符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡的文献后再次进行效应值统计。异质性检验结果显示各研究间存在异质性 ( $P = 0.005$ ,  $I^2 = 64\%$ ), 采用随机效应模型。以 GG 基因型为暴露因素, AA 为非暴露因素, 合并  $OR =$

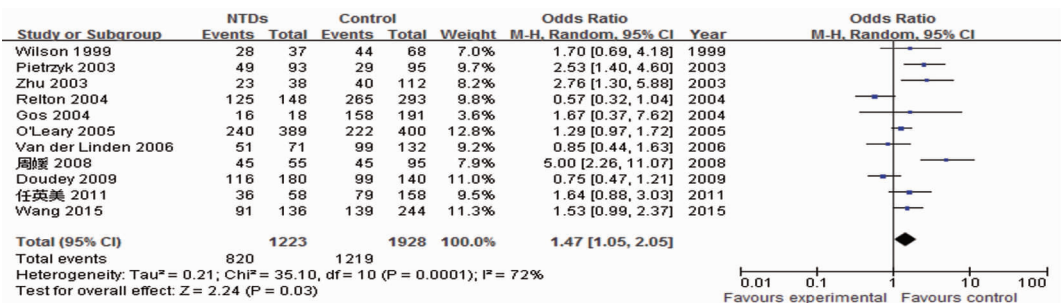
1.75, 95%  $CI$  为  $1.17 \sim 2.62$ , 见图 5。人群 GG 基因型相对 AA 基因型对于 NTDs 的发生有统计学意义。

2. 基因型 AG 与 NTDs 的关联性: 异质性检验结果显示各研究间存在异质性 ( $P = 0.0001$ ,  $I^2 = 72\%$ ), 采用随机效应模型。以 AG 基因型为暴露因素, AA 为非暴露因素, 合并  $OR = 1.47$ , 95%  $CI$  为  $1.05 \sim 2.05$ , 见图 6。人群 AG 基因型相对 AA 基因型对于 NTDs 的发生有统计学意义。



**图 5** 剔除不符合 HWE 文献后子代 MTRR A66G 基因多态性与 NTDs 关系的共显性模型的森林图 (GG vs AA)

**Fig. 5** Forest plot for correlation between offsprings' *MTRR* A66G polymorphism and NTDs from co-dominant model (GG vs AA) after excluding non-HWE studies



**图 6** 子代 MTRR A66G 基因多态性共显性模型的森林图 (AG vs AA)

**Fig. 6** Forest plot for correlation between offsprings' *MTRR* A66G polymorphism and NTDs from co-dominant model (AG vs AA)

3. 等位基因 G 与 NTDs 的关联性: 异质性检验结果显示各研究间存在异质性 ( $P < 0.00001$ ,  $I^2 = 88\%$ ), 采用随机效应模型。以等位基因 G 为暴露因素, A 为非暴露因素, 合并  $OR = 1.23$ , 95%  $CI$  为  $0.91 \sim 1.65$ 。未发现人群 G 等位基因相对 A 等位基因对于 NTDs 的发生有统计学意义。剔除不符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡的文献后再次进行效应值统计。异质性检验结果显示各研究间存在异质 ( $P = 0.0002$ ,  $I^2 = 73\%$ ), 采用随机效应模型。以等位基因 G 为暴露因素, A 为非暴露因素, 合并  $OR = 1.41$ , 95%  $CI$  为  $1.13 \sim 1.75$ , 见图 7。人群 G 等位基因相对 A 等位基因对于 NTDs 的发生有统计学意义。

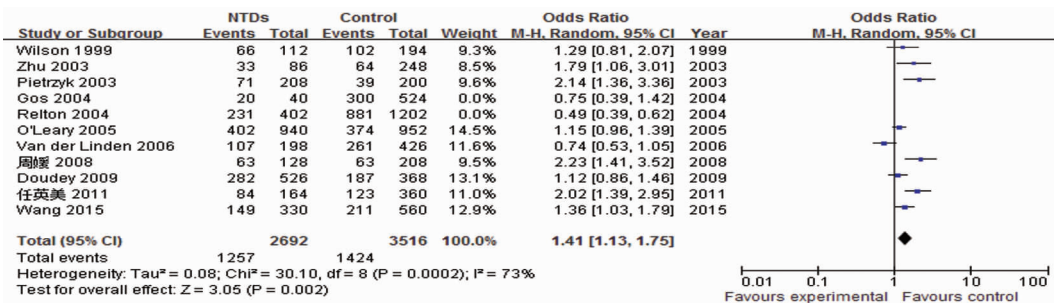


图 7 剔除不符合 HWE 文献后的子代 *MTRR* A66G 基因多态性与 NTDs 关系的等位基因的森林图 (G vs A)

Fig. 7 Forest plot for correlation between offsprings' *MTRR* A66G polymorphism and NTDs from allele (G vs A) after excluding studies not in HWE

### (三) 发表偏倚评价

对纳入 Meta 分析有关母亲 *MTRR* 基因 A66G 多态性的研究和子代 *MTRR* 基因 A66G 多态性的研究, 分别进行发表偏倚评价, 以 AG vs AA 为例, Begg's 漏斗图结果显示基本对称, 见图 8、图 9; Egger's 定量检验显示  $P_{\text{母亲}} = 0.252$ ,  $P_{\text{患儿}} = 0.386$ , 证实发表偏倚较小。

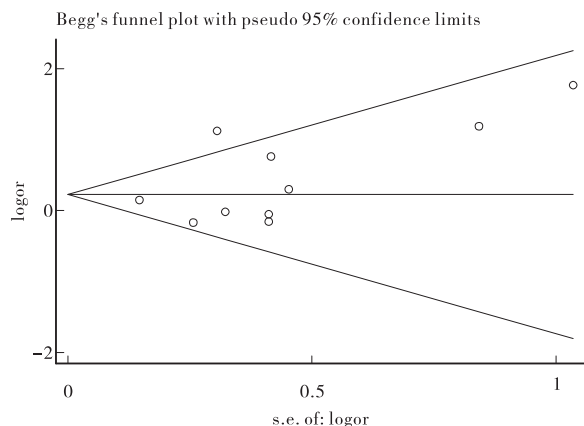


图 8 母亲基因型 AG 发表偏倚漏斗图

Fig. 8 Funnel plot of maternal AG genotype publication bias

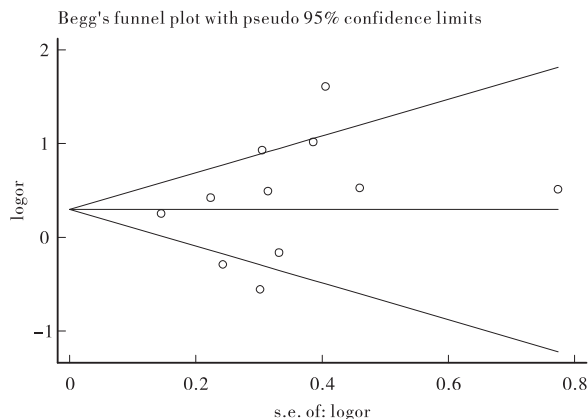


图 9 子代基因型 AG 发表偏倚漏斗图

Fig. 9 Funnel plot of offsprings' AG genotype publication bias

### 讨论

郑梅玲等<sup>[13]</sup>发现 *MTRR* 基因 A66G 位点的纯合突变可引起血浆 Hcy 水平显著增高。此外, 有研究表明孕妇血浆中低叶酸水平与高 Hcy 水平是 NTDs 发生的危险因素<sup>[20,21]</sup>。*MTRR* 是参与体内叶酸及甲硫氨酸代谢的关键酶, 可催化钴胺素 II 还原为 Hcy 复甲基化过程中的甲基中间载体甲钴胺素 III。*MTRR* 基因 66 位点发生 A→G 突变可导致编码 *MTRR* 酶的异亮氨酸被甲硫氨酸取代<sup>[22]</sup>, 从而使该酶活性降低, Hcy 复甲基化为甲硫氨酸这一反应受阻, 血浆 Hcy 水平增高, 可能增加 NTDs 的发生。

无限大的群体, 在随机婚配、没有突变、没有迁移、没有遗传漂变的条件下, 群体内一个位点上的基因型频率和基因频率将代代保持不变, 处于遗传平衡状态。而本次 Meta 分析纳入的文献中, Gos 等<sup>[8]</sup>、Naushad 等<sup>[12]</sup>、郑梅玲等<sup>[13]</sup>、Relton 等<sup>[7]</sup> 4 篇研究的 HWE 检验  $P \leq 0.05$ , 其不符合哈代温伯格遗传平衡的原因可能是由研究对象在样本量、种族、人群及环境等方面的差异所致。

本研究采用 Meta 分析方法, 对母亲 *MTRR* 基因 A66G 位点多态性与 NTDs 间的关联进行定量分析, 在等位基因遗传模式下, 其合并 OR (95% CI) 为 1.22 (1.01 ~ 1.47), 表明母亲 *MTRR* 基因 A66G 多态性是子代发生 NTDs 的危险因素。剔除 Gos 等<sup>[8]</sup>、Naushad 等<sup>[12]</sup>和郑梅玲等<sup>[13]</sup>这 3 篇不符合哈代温伯格遗传平衡的研究后, 其合并 OR (95% CI) 为 1.28 (1.01 ~ 1.62), 结果并没有发生明显的改变; 对于 NTDs 患儿而言, 在共显性 (AG vs AA) 遗传模式下, 其合并 OR (95% CI) 为 1.47 (1.05 ~ 2.05), 表明患儿 *MTRR* 基因 A66G 位点多态性是发生 NTDs 的危险因素, 剔除 Gos 等<sup>[8]</sup>和 Relton 等<sup>[7]</sup>这 2

篇不符合哈代温伯格遗传平衡的研究后,合并 *OR* (95% *CI*) 为 1.61 (1.15 ~ 2.26),剔除前后结果无明显差异,说明本次 Meta 分析的结果较为可靠。

在本次 Meta 分析中,将不符合哈代温伯格遗传平衡的研究剔除后重新进行合并效应值统计,母亲 GG 基因型对 AA 基因型比较中结论发生改变,提示母亲携带 GG 基因型可能是其子代发生 NTDs 的危险因素,这与之前 Meta 分析的结果一致<sup>[12]</sup>。子代 GG 基因型对 AA 基因型和 G 等位基因对 A 等位基因比较中结论均发生改变,提示子代携带 GG 基因型及 G 等位基因可能是其发生 NTDs 的危险因素。

本研究分别对母亲和子代 *MTRR* 基因 A66G 多态性与 NTDs 发生的相关性进行综合定量的 Meta 分析,为 NTDs 的预防提供了客观的循证医学证据。但本研究仍存在局限性:①本次纳入的文献只涉及公开发表的中英文文献,未包含其他语种,可能存在语言偏倚;②本研究未对父亲 *MTRR* 与子代 NTDs 发生的相关性进行评价。此外,本研究仅对单一基因和单一位点进行探讨,不能代表整个基因的全貌。因此,开展大规模的基因-基因、基因-环境因素交互作用的研究将更有助于了解 NTDs 的发生和防治。

### 参 考 文 献

- Li Z, Huo W, Li Z, et al. Association between titanium and silver concentrations in maternal hair and risk of neural tube defects in offspring: A case-control study in north China [J]. *Reprod Toxicol*, 2016, 66: 115-121. DOI: 10.1016/j.reprotox. 2016. 10. 006.
- 徐织, 王剑, 傅启华, 等. 中国人群神经管缺陷 VANG L1 基因突变的筛查及关联研究[J]. *临床小儿外科杂志*, 2011, 10(2): 94-97. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-6353. 2011. 02. 005.  
Xu Z, Wang J, Fu QH, et al. Mutation screening and associated study of VANG L1 gene in Chinese patients with neural tube defects [J]. *J Clin Ped Sur*, 2011, 10(2): 94-97. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-6353. 2011. 02. 005.
- 李旭, 梁平. 儿童神经管缺陷的病因及危险因素分[J]. *临床小儿外科杂志*, 2015, 14(3): 241-243. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-6353. 2015. 03. 022.  
Li X, Liang P. Analysis of etiology and risk factors for neural tube defects in children [J]. *J Clin Ped Sur*, 2015, 14(3): 241-243. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-6353. 2015. 03. 022.
- Wilson A, Platt R, Wu Q, et al. A common variant in methionine synthase reductase combined with low cobalamin (vitamin B12) increases risk for spina bifida [J]. *Mol Genet Metab*, 1999, 67(4): 317-323. DOI: 10.1006/mgme. 1999. 2879.
- Pietrzyk JJ, Bik-Multanowski M, Sanak M, et al. Polymorphisms of the 5,10-methylenetetrahydrofolate and the methionine synthase reductase genes as independent risk factors for spina bifida [J]. *J Appl Genet*, 2003, 44(1): 111-113.
- Relton CL, Wilding CS, Laffling AJ, et al. Low erythrocyte folate status and polymorphic variation in folate-related genes are associated with risk of neural tube defect pregnancy [J]. *Mol Genet Metab*, 2004, 81(4): 273-281. DOI: 10.1016/j.ymgme. 2003. 12. 010.
- Relton CL, Wilding CS, Pearce MS, et al. Genegene interaction in folate-related genes and risk of neural tube defects in a UK population [J]. *J Med Genet*, 2004, 41(4): 256-260.
- Gos M, Sliwerska E, Szpecht-Potocka A. Mutation incidence in folate metabolism genes and regulatory genes in Polish families with neural tube defects [J]. *J Appl Genet*, 2004, 45(3): 363-368.
- O'Leary VB, Mills JL, Pangilinan F, et al. Analysis of methionine synthase reductase polymorphisms for neural tube defects risk association [J]. *Mol Genet Metab*, 2005, 85(3): 220-227. DOI: 10.1016/j.ymgme. 2005. 02. 003.
- Van der Linden IJ, den Heijer M, Afman LA, et al. The methionine synthase reductase 66A > G polymorphism is a maternal risk factor for spina bifida [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2006, 84(12): 1047-1054. DOI: 10.1007/s00109-006-0093-x.
- Candito M, Rivet R, Herbeth B, et al. Nutritional and genetic determinants of vitamin B and homocysteine metabolisms in neural tube defects: a multicenter case-control study [J]. *Am J Med Genet A*, 2008, 146A(9): 1128-1133. DOI: 10.1002/ajmg. a. 32199.
- Naushad SM, Devi AR. Role of parental folate pathway single nucleotide polymorphisms in altering the susceptibility to neural tube defects in South India [J]. *J Perinat Med*, 2010, 38(1): 63-69. DOI: 10.1515/JPM. 2009. 119.
- 郑梅玲, 王刚华, 张桂林. 血浆同型半胱氨酸 (HCY) 及其代谢酶基因多态性与神经管畸形的关系 [J]. *中国优生优育*, 2007, 13(4): 158-161. DOI: 10.3969/j. issn. 1007-3434. 2007. 04. 003.  
Zheng ML, Wang GH, Zhang GL. Relationship of plasma homocysteine (HCY) and gene polymorphism of metabolic enzymes with neural tube defects [J]. *Chinese Journal of Healthy Birth & Child Care*, 2007, 13(4): 158-161. DOI: 10.3969/j. issn. 1007-3434. 2007. 04. 003.

- 14 李鹰,陈波,付锦艳,等. MTRR A66G 基因多态性与胎儿 NTDs 的相关性[J]. 山东医药,2012,52(19): 16-18. DOI:10.3969/j. issn. 1002-266X. 2012. 19. 006.
- Li Y, Chen B, Fu JY, et al. Relationship between maternal genetic polymorphism of methionine synthetase reductase and neural tube defects[J]. Shandong Med J, 2012, 52(19): 16-18. DOI:10.3969/j. issn. 1002-266X. 2012. 19. 006.
- 15 Zhu H, Wicker NJ, Shaw GM, et al. Homocysteine remethylation enzyme polymorphisms and increased risks for neural tube defects[J]. Mol Genet Metab, 2003, 78(3): 216-221.
- 16 Doudney K, Grinham J, Whittaker J, et al. Evaluation of folate metabolism gene polymorphisms as risk factors for open and closed neural tube defects[J]. Am J Med Genet A, 2009, 149A(7): 1585-1589. DOI: 10.1002/ajmg. a.32937.
- 17 Wang Y, Liu Y, Ji W, et al. Analysis of MTR and MTRR polymorphisms for neural tube defects risk association[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(35): e1367. DOI: 10.1097/MD.0000000000001367.
- 18 周媛,王丽,任英美,等. 同型半胱氨酸代谢相关酶基因多态性与先天神经管缺陷的关系[J]. 中国妇幼保健, 2008, 23(13): 1868-1870. DOI:10.3969/j. issn. 1001-4411. 2008. 13. 056.
- Zhou Y, Wang L, Ren YM, et al. Relationship between genetic polymorphism of homocysteine metabolizing enzyme and congenital neural tube defects[J]. Chinese Journal of Maternal & Child Health, 2008, 23(13): 1868-1870. DOI:10.3969/j. issn. 1001-4411. 2008. 13. 056.
- 19 任英美,周媛,陈沫. 蛋氨酸合成酶还原酶基因多态性与先天神经管缺陷的关系[J]. 中国实验诊断学, 2011, 15(6): 1030-1032. DOI: 10.3969/j. issn. 1007-4287. 2011. 06. 031.
- Ren YM, Zhou Y, Chen M. Relationship between genetic polymorphism of MTRR and congenital neural tube defects[J]. Chin J Lab Diagn, 2011, 15(6): 1030-1032. DOI: 10.3969/j. issn. 1007-4287. 2011. 06. 031.
- 20 Zhang RP, Fang YL, Wu B, et al. Gene-gene interaction between VANGL1, FZD3 and FZD6 correlated with neural tube defects in Han population of Northern China[J]. Genet Molecul Res, 2016, 15(3): 15039010. DOI: 10.4238/gmr.15039010.
- 21 方玉莲,马世坤,石鸥燕,等. MTHFR 基因 C677T 多态性与神经管缺陷相关性的 Meta 分析[J]. 天津医药, 2015, 43(5): 552-558. DOI: 10.11958/j. issn. 0253-9896. 2015. 05. 028.
- Fang YL, Ma SK, Shi OY, et al. Association between maternal MTHFR C677T polymorphism and neural tube defects in offsprings: a Meta-analysis[J]. Tianjin Med J, 2015, 43(5): 552-558. DOI:10.11958/j. issn. 0253-9896. 2015. 05. 028.
- 22 石鸥燕,吴波,张瑞苹,等. 叶酸代谢关键酶基因多态性与儿童神经管缺陷的相关性[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31(10): 779-782. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 2095-428X. 2016. 10. 014.
- Shi OY, Wu B, Zhang RP, et al. Association between single nucleotide polymorphisms of folate metabolism pathway genes and neural tube defects in children[J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2016, 31(10): 779-782. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 2095-428X. 2016. 10. 014.

(收稿日期:2017-04-08)

(本文编辑:王爱莲)

**本文引用格式:**张瑞苹,方玉莲,Nirja Lakhey. 甲硫氨酸合酶还原酶基因 A66G 多态性与神经管缺陷关系的 Meta 分析[J]. 临床小儿外科杂志, 2017, 16(4): 347-354. DOI:10.3969/j. issn. 1671-6353. 2017. 04. 009.

**Citing this article as:** Zhang RP, Fang YL, Nirja Lakhey, et al. Association of gene polymorphism of methionine synthase reductase A66G with neural tube defects: a meta-analysis[J]. J Clin Ped Sur, 2017, 16(4): 347-354. DOI:10.3969/j. issn. 1671-6353. 2017. 04. 009.